



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Creatina no desporto

Creatine in sports

Fernando Jorge Vieira Ribeiro

Orientado por: Dr. Luís Miguel Monteiro Silva

Coorientado por: Prof. Nuno Pedro Garcia Fernandes Bento Borges e Dra. Ana

Teresa Almeida

Revisão temática

Ciclo de estudos: 1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Instituição académica: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da

Universidade do Porto

Porto, 2018

Resumo

A creatina foi descoberta há 186 anos e desde então tem vindo a ser investigada devido ao seu papel central no metabolismo do músculo esquelético. Atualmente é um suplemento ergogénico muito popular entre atletas de vários desportos e apesar de já ter sido realizado um grande número de estudos, a sua eficácia ainda não está totalmente comprovada e os mecanismos por detrás das suas propriedades ergogénicas ainda não estão completamente esclarecidos, sobretudo aqueles relacionados com a hipertrofia muscular. Esta monografia pretende fazer um resumo das aplicações da creatina no desporto, averiguar a sua eficácia e descrever, de acordo com a evidência existente, os mecanismos por detrás das suas propriedades ergogénicas, sobretudo as relacionadas com a hipertrofia do músculo esquelético.

Palavras-Chave:

Creatina; desporto; ergogénico; fosfocreatina; síntese de proteína muscular

Abstract

Creatine, discovered 186 years ago, has been investigated due to its central role in skeletal muscle metabolism. It is currently a very popular supplement among individuals performing various sports and, although a large number of studies have already been carried out, its effectiveness is still not completely proven and the mechanisms behind its ergogenic properties are still not fully understood, particularly those related to muscular hypertrophy. This monograph aims to

summarize the applications of creatine in sports, to investigate its efficacy and to describe, according to the existing evidence, the mechanisms behind its ergogenic properties, especially those related to skeletal muscle hypertrophy.

Keywords:

Creatine; sport; ergogenic; phosphocreatine; muscle protein synthesis

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

Cr	Creatina
ISSN	<i>International Society of Sports Nutrition</i>
FCr	Fosfocreatina
Pi	Fosfato inorgânico
CK	Cínase da creatina
SCr	Suplementação com creatina
1RM	Uma repetição máxima
MRFs	Fatores de regulação miogénicos
CS	Células satélite
TF	Treino de força
GLUT4	Transportador de glicose tipo 4
MCr	Monohidrato de creatina
EFSA	Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar

Sumário

Resumo	i
Palavras-Chave:	i
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	iii
Introdução.....	1
Desenvolvimento	1
Mecanismos de ação no metabolismo energético	2
Propriedades ergogénicas.....	4
Mecanismos de ação na hipertrofia muscular	6
Propriedades terapêuticas.....	10
Protocolos de suplementação	11
Métodos para potenciar a absorção de creatina.....	12
Segurança	13
Análise crítica e Conclusões.....	14
Agradecimentos.....	15
Referências Bibliográficas	16
Anexos	28

Introdução

A creatina (Cr) é considerada um dos suplementos ergogénicos mais eficientes⁽¹⁻³⁾ e segundo a *International Society of Sports Nutrition (ISSN)*, a *Academy of Nutrition and Dietetics*, a *Dietitians of Canada* e a *American College of Sports Medicine*, a creatina é atualmente o suplemento mais eficiente para aumentar a massa magra e a capacidade de exercício de alta intensidade, de curta duração^(4, 5).

Desenvolvimento

A creatina, cujo nome deriva da palavra grega *kreas*, carne⁽⁶⁾ é um “carninutriente” apenas presente em alimentos de origem animal, principalmente carne, peixe e leite⁽⁶⁻⁹⁾. Foi descoberta em 1832 e desde então tem despertado interesse devido ao seu papel central no metabolismo do músculo esquelético⁽⁹⁾. Com cerca de 120 g presentes num adulto do sexo masculino com 70 kg^(6, 10), a Cr está presente sobretudo nos tecidos e células com necessidades energéticas elevadas e variáveis, tais como o músculo esquelético, músculo cardíaco, células fotoreceptoras da retina e espermatozoides, onde providencia armazenamento e transmissão de energia ligada ao fosfato⁽⁶⁾. No músculo esquelético de contração rápida, encontra-se disponível uma grande reserva de fosfocreatina (FCr), para a regeneração imediata do ATP hidrolisado durante períodos de trabalho intenso, de curta duração^(6, 10). A reserva total de creatina (FCr + Cr) num homem saudável é de ~120 mmol por kg de músculo esquelético seco⁽¹⁰⁾, em que cerca de dois terços são FCr e o restante Cr livre⁽¹⁰⁾. Cerca de 2% da Cr intramuscular é degradada em creatinina e excretada pelos rins na urina⁽⁶⁾, sendo que as perdas diárias de Cr

correspondem a ~2 g para homens com ~70 kg, dos 20 aos 39 anos de idade e são mais reduzidas nas mulheres e em indivíduos com idades mais avançadas, por estes apresentarem menos massa muscular⁽¹¹⁾. Diariamente é produzido ~1 g de Cr de forma endógena no fígado, rins e pâncreas, a partir dos aminoácidos arginina, glicina e metionina⁽¹²⁾. A Cr restante, que representa cerca de metade das necessidades diárias de Cr, é obtida a partir da dieta^(12, 13), sobretudo carne e pescado^(6, 7, 9) e por esse motivo, os vegetarianos geralmente possuem níveis mais baixos de Cr^(13, 14). A Cr obtida a partir da dieta tem uma elevada biodisponibilidade e é prontamente absorvida^(15, 16). A Cr penetra nos enterócitos e nos miócitos, juntamente com duas moléculas de Na⁺ e uma de Cl⁻, através de um sistema de transporte ativo secundário (eletrogénico) conduzido por um gradiente de sódio criado pela bomba de sódio-potássio⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Mecanismos de ação no metabolismo energético

Embora a energia necessária para alimentar o processo de contração-relaxamento muscular provenha exclusivamente da energia livre libertada pela desfosforilação do ATP⁽²⁰⁾, o músculo esquelético apenas contém ATP suficiente para cerca de 1-2 segundos de exercício de intensidade máxima⁽²⁰⁾, porque a hidrólise de quantidades mais elevadas de ATP levaria a uma acumulação massiva de ADP, fosfato inorgânico (Pi) e H⁺, acidificando assim o citosol, o que teria como efeito uma maior inibição das ATPases, incluindo da ATPase actomiosina, comprometendo assim a contração muscular e muitos outros processos celulares. O sistema cínase da creatina (CK) / FCr parece ter evoluído como um método muito rápido de restabelecer as reservas de ATP, que é “neutro” em termos metabólicos^(21, 22).

Assim, o sistema CK/FCr desempenha três funções principais: **1) Disponibilidade imediata de fosfato** rico em energia. O papel metabólico primário da Cr é combinar-se com um grupo fosfato para formar FCr através de uma reação enzimática reversível catalizada pela CK ($\text{Cr} + \text{ATP} \leftrightarrow \text{FCr} + \text{ADP} + \text{H}^+$)^(6, 21). Posteriormente, a FCr pode ser hidrolisada em Cr + Pi, libertando energia e um grupo fosfato, que podem ser usados na resíntese do ATP à medida que este é degradado em ADP e fosfato pelas ATPases celulares^(6, 17, 21). Isto ajuda a manter a disponibilidade de ATP, particularmente durante o exercício anaeróbio de esforço máximo (do tipo sprint) e a manter os níveis de ATP e ADP quase constantes (ao longo de muitos segundos), mantendo assim o potencial de fosforilação citosólica a um nível elevado⁽⁶⁾. **2) Sistema de transporte intracelular** de fosfato rico em energia (circuito de energia CK/FCr/Cr), que liga locais de produção de ATP (glicólise e fosforilação oxidativa mitocondrial) a locais subcelulares distantes onde o ATP é utilizado (ATPases), contornando assim as limitações de difusão do ATP e ADP⁽²¹⁾, sendo que o coeficiente de difusão intracelular da FCr nos miócitos é 40,7% superior ao do ATP⁽²³⁾. De facto, a FCr e Cr são moléculas mais pequenas, com menos carga negativa do que o ATP e ADP e podem estar presentes em concentrações muito maiores nos miócitos, permitindo assim um fluxo intracelular mais elevado de fosfatos carregados de energia⁽⁶⁾. **3) Regulador metabólico:** A resíntese de ATP pela reação da CK, após a ativação da contração muscular, também remove produtos da hidrólise do ATP (ADP e H⁺)⁽²⁴⁻²⁶⁾. A minimização da subida dos níveis de H⁺ permite minorar o aumento da acidez no citosol. Por sua vez, ao impedir a subida dos níveis de ADP, evita-se a sua interferência negativa no ciclo das pontes cruzadas e também se previne a elevação dos níveis

plasmáticos de amónia durante o exercício, que tem origem na perda de nucleosídeos de adenina muscular (originando do ATP)⁽²⁶⁾.

Propriedades ergogénicas

As células musculares esqueléticas armazenam ATP e FCr suficiente para ~10 segundos de atividade de alta intensidade^(10, 27, 28) e pensa-se que a suplementação com creatina (SCr) aumenta a potência muscular devido, pelo menos em parte, à sua capacidade de: **1) elevar os níveis intramusculares de FCr e Cr**^(10, 29-32); **2) aumentar a disponibilidade de ATP** e atenuar a sua redução durante episódios de exercício de intensidade máxima, ou submáxima⁽³³⁾; **3) aumentar a taxa de resíntese de FCr** durante períodos de recuperação⁽³⁴⁾; **4) minimizar o aumento do acidose** usando o H⁺ gerado durante a reação da CK, na refosforilação de ADP para ATP, melhorando assim a homeostase celular^(35, 36); **5) melhorar a reabsorção de Ca²⁺** pelas Ca²⁺-ATPases do retículo sarcoplasmático^(37, 38), o que poderá reduzir o tempo de relaxamento no processo de contração-relaxamento do músculo esquelético⁽³⁹⁾ e otimizar o funcionamento do retículo sarcoplasmático, cujo declínio, após contrações musculares sucessivas, se associa à fadiga muscular⁽⁴⁰⁾; **6) aumentar a intensidade dos treinos**, o que poderá potenciar as adaptações fisiológicas ao exercício⁽⁴¹⁾. Apesar disso, vários estudos não detetaram efeitos ergogénicos significativos com a SCr⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ e uma meta-análise, que incluiu 29 estudos, publicados entre 1990 e 1999, concluiu que a SCr não melhora a performance no exercício anaeróbio⁽⁴⁵⁾. Uma meta-análise posterior, que incluiu um maior número de estudos (100), verificou que, comparativamente a um placebo, a SCr pode proporcionar uma melhoria média de 3,3% em atividades de alta intensidade com duração ≤30 segundos, que dependem principalmente do

sistema ATP-FCr, nomeadamente na bicicleta ergométrica (+1,7% de rotações/minuto, +1,4% de potência (Watts) e trabalho (+5,3% de Newton-metro e +3,5% de Joules)), no levantamento isotónico (+22,5% de repetições e +5,6% na uma repetição máxima (1RM)), +5,1% na força isométrica (Newton) e +5,3% na força isocinética (Newton-metro). Também se observou uma melhoria de 6,9% da performance em tarefas desportivas predominantemente anaeróbias (30-150 segundos), nomeadamente na bicicleta ergométrica (+6,6% de Watts), da massa no levantamento isotónico (+22,4% de repetições) e no trabalho isométrico (+20,5% de Newton-metro). Verificou-se ainda que o efeito ergogénico da Cr parece diminuir à medida que a duração da atividade aumenta⁽⁴⁶⁾. Lanhers *et al.* realizaram duas meta-análises e concluíram que a SCr aumenta, de forma significativa, a força no exercício com duração inferior a 3 minutos, incluindo uma melhoria de 5,3% da performance no exercício supino, um aumento de 8% na 1RM no exercício agachamento e de 3% na 1RM no exercício prensa de pernas^(47, 48). Uma outra meta-análise detetou, comparativamente a um placebo, um aumento de 3,25 kg da 1RM no exercício prensa de pernas e de 1,74 kg da 1RM no exercício supino, em indivíduos com mais de 55 anos⁽⁴⁹⁾ e duas outras meta-análises confirmam que a SCr aumenta a força em idosos^(50, 51). Segundo a ISSN, a SCr pode proporcionar benefícios nos seguintes cenários desportivos: sprints em atletismo (60–200 m); eventos de atletismo ((400, 800 m), arremesso de peso, arremesso de dardo, lançamento de disco, lançamento de martelo)); sprints em natação (50 m); eventos de natação (100, 200 m); ciclismo de pista (perseguição); desportos de equipa (basquetebol, futebol, andebol, hóquei, lacrosse, voleibol, rugby); variados desportos aquáticos (remo, canoagem, caiaque, remo em pé); desportos de

combate (MMA, wrestling, boxe); ténis; esqui alpino; culturismo; powerlifting e halterofilismo⁽⁴⁾. Dada a popularidade do futebol a nível mundial^(52, 53), será relevante referir que vários estudos demonstraram que a SCr aumenta a força, a potência, melhora a performance no sprint único e em sprints repetidos, aumenta a capacidade de salto e a agilidade de jogadores de futebol⁽⁵⁴⁻⁵⁸⁾. Entretanto, embora uma meta-análise tenha detetado melhorias significativas no exercício realizado em laboratório, a eficácia da SCr em condições de campo foi mínima na natação, sprint e salto⁽⁴⁶⁾ e pensa-se que o aumento do peso corporal causado pela SCr pode ser ergolítico para essas atividades⁽⁴⁶⁾. Outros estudos também não demonstraram melhorias em condições de campo, nomeadamente no futebol simulado⁽⁵⁹⁾, sprint (60 m)⁽⁶⁰⁾, wrestling simulado⁽⁶¹⁾, ténis⁽⁶²⁾, natação^(42, 63) e corrida de obstáculos militares⁽⁶⁴⁾. Curiosamente, alguns trabalhos sugerem que a suplementação com doses baixas de Cr (2,3 a 2,5 g/dia), também poderá aumentar a resistência à fadiga durante episódios de contrações musculares de alta intensidade, sem que haja aumento do peso corporal^(65, 66) e um estudo realizado em jogadores de futebol jovens, verificou que a suplementação com 0.03 g/kg/dia, durante 14 dias, em comparação com um placebo, aumentou a potência de pico em 5%, a potência média em 7% e o trabalho total em 1%, sem um aumento significativo do peso corporal⁽⁵⁴⁾. De notar ainda que a suplementação concomitante com cafeína poderá potenciar os efeitos da SCr no exercício anaeróbio⁽⁶⁷⁾, embora alguns estudos tenham concluído que a cafeína pode anular os efeitos positivos da SCr^(68, 69).

Mecanismos de ação na hipertrofia muscular

Verificou-se que a suplementação com 20-25 g de Cr por dia, durante apenas 5-7 dias, pode provocar um aumento de 0,3 a 2,7 kg de peso corporal⁽⁷⁰⁻⁷²⁾. Embora os

mecanismos que explicam esse fenômeno ainda não estejam completamente esclarecidos⁽⁷³⁾, sabe-se que o músculo esquelético armazena cerca de 95% da Cr corporal⁽¹²⁾ e uma vez que a Cr é osmoticamente ativa, é provável que o aumento do peso corporal se deva principalmente à retenção de água, pois o aumento das concentrações intramusculares de Cr associa-se à retenção de água e ao aumento do peso⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾. Uma vez que a Cr é armazenada principalmente no tecido muscular, é mais provável que o aumento do peso corporal total seja intracelular devido ao influxo direto de água nos miócitos⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾. Esse aumento do volume celular parece ser um sinal anabólico proliferativo, que poderá ser o primeiro passo na potenciação da síntese de proteína muscular⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾, conduzindo à hipertrofia do músculo esquelético em condições de sobrecarga muscular^(70, 81). Essa turgescência celular parece aumentar a produção de IGF-1^(82, 83), que por sua vez, aumenta a expressão de fatores de regulação miogénicos (MRFs), incluindo da Myf5, MyoD, miogenina e Mrf4, que promovem a ativação, proliferação e diferenciação das células satélite (CS), localizadas entre a lâmina basal e o sarcolema, para que estas doem os seus mionúcleos às fibras musculares, sobretudo àquelas recentemente reparadas, de forma a estas poderem aumentar a sua capacidade de síntese de proteína^(80, 84-90). Existem 4 MRFs principais envolvidos na proliferação e diferenciação de CS, que se expressam em diferentes períodos de tempo⁽⁸⁴⁾: 1) A Myf5 é a primeira a expressar-se e está envolvida na ativação e proliferação de CS; 2) A MyoD está implicada na diferenciação de CS e na sua migração para as fibras musculares; 3) A miogenina está envolvida na fusão das CS com as fibras musculares; 4) A Mrf4 está envolvida na maturação de fibras musculares recentemente formadas ou reparadas⁽⁸⁴⁾. A miostatina parece ter o efeito oposto ao dos MRFs, inibindo a

ativação das CS⁽⁹¹⁻⁹³⁾ e a SCr também diminui a expressão da miostatina em animais⁽⁹⁴⁾ e baixa os seus níveis no soro de homens jovens que realizavam treino de força (TF)⁽⁹⁵⁾. Para além disso, os MRFs também se ligam ao ADN e ativam genes envolvidos na expressão de proteínas importantes para a contração muscular, tais como cadeias leves e pesadas de miosina, α -actina e CK⁽⁹⁰⁾, tendo-se verificado que a SCr também potencia a expressão da cadeia pesada de miosina⁽⁹⁶⁾. A IGF-1 também estimula a via sinalizadora: PI3K \rightarrow PKB \rightarrow mTOR no tecido muscular^(83, 84, 97) sendo que a ativação do mTOR promove o crescimento celular estimulando a síntese de proteína e suprimindo o catabolismo proteico^(98, 99). A ativação da PKB também parece atenuar a proteólise muscular ao inibir a via FoxO3⁽⁸⁴⁾. Verificou-se que a SCr, em combinação com TF, diminui a oxidação de leucina (-19.6%) em jovens do sexo masculino, embora não no sexo feminino⁽¹⁰⁰⁾ e outros estudos também demonstraram que a turgescência celular reduz a oxidação da leucina⁽¹⁰¹⁾ e aumenta a sua disponibilidade intracelular⁽¹⁰²⁾. De referir ainda que a SCr pode elevar os níveis de testosterona e reduzir os níveis de cortisol^(103, 104), embora alguns estudos não tenham encontrado diferenças significativas^(71, 105).

Safdar *et al.* verificaram que, em jovens saudáveis, a SCr durante 10 dias (20 g/dia durante 3 dias e 5 g/dia nos 7 dias seguintes), elevou de forma significativa (1,3 a 5 vezes) o conteúdo de ARNm de genes e proteínas envolvidas na deteção de mudanças na osmolaridade, na regulação da síntese de proteína e de glicogénio, na proliferação e diferenciação de células satélite, reparação e replicação de ADN, controlo da transcrição do ARN e sobrevivência das células, sugerindo uma tendência para um balanço positivo de proteína⁽⁸⁰⁾. De salientar o aumento de 2,1 vezes do ARNm da PKBa, uma proteína reguladora envolvida na potenciação da síntese de proteína⁽⁸⁰⁾, que também regula de forma positiva a síntese de glicogénio

ao desativar a cínase da síntese do glicogénio, aumentando assim a atividade da síntese do glicogénio⁽¹⁰⁶⁾. Foi ainda sugerido que a PKBa se associa às vesículas que contém o transportador de glicose tipo 4 (GLUT4), promovendo a sua translocação para a membrana plasmática, de forma a estimular o transporte de glicose^(107, 108). Verificou-se ainda que, no músculo esquelético de ratos, a turgescência celular é um potente estimulador da síntese de glicogénio⁽¹⁰⁹⁾.

Entretanto, a SCr a curto prazo (21 g/dia, durante 5 dias), não parece potenciar a síntese de proteína^(110, 111), podendo ser necessário um período de tempo mais longo (≥ 10 dias), para se obter um anabolismo proteico mais expressivo⁽⁸⁰⁾. Volek *et al.* demonstraram que a SCr gera aumentos significativos das áreas de secção transversal de fibras musculares do tipo I (35% vs 11%), IIA (36% vs 15%), e IIAB (35% vs 6%) comparativamente a um placebo e os autores sugerem que a melhoria da performance, da morfologia muscular e o aumento da massa muscular se devem ao aumento da capacidade de realizar exercício de alta intensidade, que permite estimular maiores adaptações ao treino e assim potenciar a hipertrofia muscular⁽⁴¹⁾. Alguns estudos, realizados em ratos, também apontam para a necessidade de aumentar a intensidade, nomeadamente as cargas de treino, para que a SCr possa ser eficiente^(112, 113) e Syrotuik *et al.* fornecem provas que parecem sustentar essa hipótese pois no seu estudo, os voluntários que ingeriram Cr e realizaram o mesmo volume de treino, levantando as mesmas cargas que o grupo placebo, não obtiveram maiores ganhos de força, nem maior hipertrofia do que o grupo placebo⁽¹¹⁴⁾. Assim, a evidência atual sugere que a SCr promove a hipertrofia muscular através de várias vias, com impactos convergentes na síntese proteica e na miogénese⁽⁷³⁾ (anexo A). A SCr parece promover um maior aumento da massa

muscular nos membros superiores (+7,1%), em comparação com o tronco (+2,1) e os membros inferiores (+3,2), em homens que fazem TF⁽¹¹⁵⁾. Isso poderá ser explicado pelo facto da Cr ser preferencialmente absorvida pelas fibras musculares do tipo II⁽¹¹⁶⁾, presentes em maior proporção nos músculos das extremidades superiores, comparativamente aos das extremidades inferiores⁽¹¹⁷⁾. A resposta à SCr também pode ser extremamente variável entre indivíduos, com os respondedores a possuírem, geralmente, níveis iniciais de Cr+FCr mais baixos (a nível intracelular), maior percentagem de fibras musculares do tipo II, maior área de circunferência muscular e mais massa isenta de gordura⁽¹¹⁸⁾, sendo que 20-30% dos indivíduos são considerados não respondedores⁽¹¹⁹⁾.

Propriedades terapêuticas

A Cr também atua como antioxidante^(120, 121), reduz a produção de espécies reativas de oxigénio nas mitocôndrias⁽²¹⁾, minimiza a peroxidação lipídica e os danos oxidativos ao ADN após um TF⁽¹²²⁾. A SCr também pode ajudar a prevenir e/ou reduzir a severidade de lesões; promover a reabilitação de lesões⁽⁴⁾; reduzir os danos musculares, minimizar a inflamação e o efluxo de enzimas musculares após o exercício intenso; acelerar a recuperação da força muscular; ajudar a tolerar volumes de treino mais elevados e/ou *overreaching* a um nível mais elevado, promovendo assim a recuperação⁽¹²³⁻¹²⁷⁾. Pode ainda prevenir a perda aguda de força induzida pelo exercício aeróbio⁽¹²⁸⁾. O potencial efeito promotor do crescimento que a SCr exerce no músculo esquelético também pode ser útil em situações em que a atividade anabólica é suprimida, incluindo em doenças de *wasting*⁽¹²⁹⁾, podendo também atenuar o catabolismo muscular e a diminuição do rendimento desportivo induzido por corticosteróides⁽¹³⁰⁾. É ainda capaz de

promover o aumento da força (~8,5%) e da massa magra (~0,63 kg), mesmo sem TF, em indivíduos com distrofia muscular⁽¹³¹⁾ incluindo em crianças medicadas com corticosteróides⁽¹³²⁾. Além disso, atenua a perda de massa muscular e auxilia na recuperação da atrofia muscular causada pela imobilização e desuso dos membros, podendo ainda auxiliar na reabilitação muscular⁽¹³³⁾. Estudos realizados em animais indicam que a Cr também tem efeitos neuroprotetores, relacionados com a manutenção da bioenergética mitocondrial e que a SCr poderá limitar os danos derivados de concussões, lesão cerebral traumática, danos oxidativos, isquemia cerebral e lesão da medula espinhal, o que poderá ser especialmente relevante para atletas de desportos de contacto⁽¹³⁴⁻¹⁴¹⁾.

Protocolos de suplementação

É possível elevar a Cr total do músculo esquelético em 10-50% e a FCr em 10-40% ingerindo 20 g de Cr (ou ~0,3g/kg), distribuída em 4-6 doses/dia, durante 5-7 dias^(10, 29-32). Os resultados desse protocolo clássico podem ser otimizados através da ingestão de 1 g de Cr a cada 30 min, num total de 20 g/dia, durante 5 dias, o que pode conduzir a uma maior retenção de Cr (+13%) e menor excreção urinária de Cr e metilamina⁽¹⁴²⁾. Outro método habitual é a ingestão de 3-6 g de Cr por dia, durante 4-12 semanas, o que parece ser igualmente eficiente em aumentar a força e a massa magra^(89, 96), embora de forma mais lenta, pois o aumento das reservas de Cr irá ocorrer de forma mais gradual⁽¹⁰⁾. Este incremento das reservas de Cr pode ser mantido através da ingestão de 2-5 g de Cr por dia⁽¹⁰⁾, ou 0,03g/kg⁽³⁰⁾ e após se cessar a SCr, demora cerca de 4 semanas até que os níveis retornem aos

valores iniciais^(10, 143). De notar que a SCr após TF, durante apenas 2 (0,15g/kg/dia) ou 3 dias (0,10 g/kg/dia) por semana, durante 6 semanas, também parece proporcionar ganhos de peso (+1,3-1,6 kg) e da circunferência dos músculos flexores do cotovelo (+0,27-0,47 cm) relativamente a um placebo⁽¹⁴⁴⁾. Para além disso, a SCr parece propiciar maiores ganhos de força e massa magra quando é feita no pós-treino, comparativamente ao pré-treino^(145, 146).

Métodos para potenciar a absorção de creatina

Verificou-se que a ingestão de glícidos, ou de glícidos + proteína, promove uma maior retenção de Cr^(32, 147, 148). Por exemplo, Green *et al.* verificaram que a co-ingestão de 5 g de Cr com 93 g de glicose, promove uma maior retenção de Cr (+60%), comparativamente à ingestão de apenas Cr, efeito que parece ser mediado pelo aumento dos níveis de insulina⁽³²⁾, uma vez que o transporte de Cr para os miócitos poderá ser potenciado por esta hormona^(149, 150). Por sua vez e embora se tenha observado que a SCr, por si só não potencia o armazenamento de glicogénio⁽¹⁵¹⁾, verificou-se que a ingestão de Cr com hidratos de carbono, após um treino, também pode potenciar o armazenamento de glicogénio muscular no músculo exercitado^(152, 153). Temos ainda o ácido alfa-lipóico, um nutriente insulino-mimético que potencia a absorção de glicose no músculo esquelético de animais⁽¹⁵⁴⁾ e a ingestão de 20 g de Cr por dia + 100 g de sacarose + 1 g de ácido alfa-lipóico, durante 5 dias, parece aumentar o teor total de Cr (+13,8%), em comparação com a ingestão de Cr e sacarose (+2%), ou de apenas Cr (+3,9%)⁽¹⁵⁵⁾. Também a co-ingestão de Cr (4x5 g/d x 3 d) com uma dose baixa de D-pinitol (2x0,5 g/d x 3 d), outro insulino-mimético, promoveu uma maior retenção de Cr (+22%), embora esse efeito não tenha sido observado com doses mais elevadas (4x0,5

g/d)^(156, 157), nem num estudo posterior⁽¹⁵⁸⁾. De referir que o monohidrato de creatina (MCr), a forma de creatina usada na maioria dos estudos^(47, 48), tem uma biodisponibilidade intestinal elevada, de quase 100%⁽¹⁵⁾ e até à data, não há evidência de que outras formas de Cr sejam mais estáveis, digeridas de forma mais rápida e/ou mais eficientes a aumentar os níveis de Cr do que o MCr^(159, 160).

Segurança

Os efeitos secundários mais comuns derivados da SCr são: cólicas, náuseas e diarreia⁽⁵⁾, sendo o aumento de peso corporal o único efeito colateral consistentemente referido na literatura^(4, 5, 29, 161-165). A suplementação com 1 a 10g/dia de Cr, durante até 5 anos, parece ser bem tolerada e segura em atletas^(162, 166-168) e a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA) considera pouco provável que a ingestão de 3 g de MCr por dia represente riscos para a saúde, assumindo que a fonte de MCr terá um elevado grau de pureza (99.95%), embora desaconselhe a ingestão de doses elevadas⁽¹⁶⁹⁾. Entretanto, a segurança da SCr em crianças e adolescentes está ainda por determinar⁽¹⁷⁰⁾ e vários autores recomendam que a ingestão de doses elevadas (>3-5 g/dia) deve ser evitada por indivíduos que sofram de doença renal, ou em risco de vir a sofrer^(171, 172) e ainda por crianças, mulheres grávidas e a amamentar⁽¹⁷²⁾. Duas meta-análises recentes referem que o MCr foi a forma usada em 92-97% dos estudos^(47, 48) e essa também parece ser a forma de Cr mais segura⁽¹⁶⁰⁾, sendo necessário mais estudos para averiguar a segurança e a eficácia de outras formas de Cr^(160, 173). De referir ainda que, em 2010, Moret e colegas analisaram 33 suplementos de Cr à venda no

mercado italiano e verificaram que o seu conteúdo de Cr variou entre 79-91%, sendo que 50% dos suplementos excediam os níveis máximos recomendados pela EFSA em pelo menos um contaminante, o que levanta preocupações acerca da segurança dos suplementos de Cr disponíveis no mercado⁽¹⁷⁴⁾.

Análise crítica e Conclusões

Infelizmente, vários dos trabalhos referidos nesta monografia não descrevem a % de melhoria da performance relativamente a um placebo e outras informações relevantes. Entretanto, a Cr parece ser um suplemento que sobreviveu ao teste do tempo e a generalidade da literatura científica confirma os seus efeitos positivos na performance de atividades de intensidade máxima e curta duração, bem como no aumento da força e da massa magra^(4, 170, 175, 176). Apesar disso, ainda não se sabe se a SCr melhora a performance no campo de jogo, sendo necessário mais estudos nesta área^(46, 170). Para além disso, há que ter em conta que o ganho de peso que ocorre com a SCr poderá ser indesejado para determinadas populações atléticas⁽⁶⁵⁾ e nesses casos, a suplementação com uma dose baixa de Cr poderá ser uma forma de obter os seus benefícios, sem que haja um aumento de peso associado^(54, 65, 66), mas são necessários trabalhos adicionais relativamente a esta temática⁽⁶⁵⁾. O aumento do peso corporal e hipertrofia do músculo esquelético, provocada pela SCr, parece dever-se sobretudo ao efeito osmótico da Cr, que gera retenção de água intracelular nos miócitos⁽⁷⁴⁾, o que também parece ativar várias vias anabólicas nos miócitos⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾ e nas células satélite que os rodeiam⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾. A SCr também permite aumentar a intensidade dos treinos, o que poderá ser crucial para se obter efeitos anabólicos com a SCr^(41, 112-114), sendo também necessário mais trabalhos para determinar os mecanismos exatos por detrás dos efeitos da SCr na

hipertrofia do músculo esquelético⁽⁷³⁾. São também necessários mais estudos para determinar os efeitos da SCr nos níveis de testosterona e cortisol⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾. Também foi sugerido que a SCr pode não proporcionar ganhos tão expressivos de massa muscular nas mulheres, comparativamente aos homens^(177, 178) e embora 3 meta-análises não tenham encontrado diferenças estatisticamente significativas⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾, parecem ser necessárias mais estudos para determinar se as mulheres respondem de forma diferente à SCr^(46, 178). É ainda necessário investigar e determinar a segurança da SCr noutros grupos populacionais para além de atletas adultos⁽¹⁷⁰⁻¹⁷²⁾, bem como a segurança e eficácia de outras formas de Cr para além do MCr^(160, 173). Poderá ainda ser necessário que as autoridades imponham uma maior regulação e controlo da qualidade dos suplementos de Cr disponíveis no mercado⁽¹⁷⁴⁾. Concluindo, atualmente a Cr é considerada o suplemento dietético mais eficiente para aumentar a massa magra e a capacidade de exercício de alta intensidade, de curta duração, em atletas⁽⁴⁾. Uma vez que até à data nenhum estudo reportou um efeito ergolítico estatisticamente significativo^(29, 179) e uma vez que parece ser segura em populações atléticas, a SCr poderá ser recomendada para melhorar a performance de vários grupos atléticos⁽⁴⁾.

Agradecimentos

Sou grato ao meu orientador Luís Silva e também ao meu coorientador Nuno Borges, pelo seu imprescindível apoio na elaboração desta monografia.

Referências Bibliográficas

1. Arieli R, Lahav Y. Ergogenic Sport Supplements For Athletes. *Harefuah*. 2016; 155(6):370-3, 85.
2. Naderi A, Earnest CP, Lowery RP, Wilson JM, Willems ME. Co-ingestion of Nutritional Ergogenic Aids and High-Intensity Exercise Performance. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2016; 46(10):1407-18.
3. Burke LM. Practical Issues in Evidence-Based Use of Performance Supplements: Supplement Interactions, Repeated Use and Individual Responses. *Sports Medicine (Auckland, Nz)*. 2017; 47(Suppl 1):79-100.
4. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine [journal article]. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2017; 14(1):18.
5. Rodriguez NR, DiMarco NM, Langley S. Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and athletic performance. *Journal of the American Dietetic Association*. 2009; 109(3):509-27.
6. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiological reviews*. 2000; 80(3):1107-213.
7. Harris RC, Lowe JA, Warnes K, Orme CE. The concentration of creatine in meat, offal and commercial dog food. *Research in veterinary science*. 1997; 62(1):58-62.
8. Edison EE, Brosnan ME, Aziz K, Brosnan JT. Creatine and guanidinoacetate content of human milk and infant formulas: implications for creatine deficiency syndromes and amino acid metabolism. *The British journal of nutrition*. 2013; 110(6):1075-8.
9. Balsom PD, Soderlund K, Ekblom B. Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 1994; 18(4):268-80.
10. Hultman E, Soderlund K, Timmons JA, Cederblad G, Greenhaff PL. Muscle creatine loading in men. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1996; 81(1):232-7.
11. Brosnan JT, da Silva RP, Brosnan ME. The metabolic burden of creatine synthesis. *Amino Acids*. 2011; 40(5):1325-31.
12. Persky AM, Brazeau GA. Clinical pharmacology of the dietary supplement creatine monohydrate. *Pharmacological reviews*. 2001; 53(2):161-76.
13. Brosnan ME, Brosnan JT. The role of dietary creatine. *Amino Acids*. 2016; 48(8):1785-91.
14. Yazigi Solis M, de Salles Painelli V, Giannini Artioli G, Roschel H, Concepcion Otaduy M, Gualano B. Brain creatine depletion in vegetarians? A cross-sectional (1)H-magnetic resonance spectroscopy ((1)H-MRS) study. *The British journal of nutrition*. 2014; 111(7):1272-4.
15. Deldicque L, Decombaz J, Zbinden Foncea H, Vuichoud J, Poortmans JR, Francaux M. Kinetics of creatine ingested as a food ingredient. *European journal of applied physiology*. 2008; 102(2):133-43.

16. Harris RC, Nevill M, Harris DB, Fallowfield JL, Bogdanis GC, Wise JA. Absorption of creatine supplied as a drink, in meat or in solid form. *Journal of sports sciences*. 2002; 20(2):147-51.
17. Brosnan JT, Brosnan ME. Creatine: endogenous metabolite, dietary, and therapeutic supplement. *Annual review of nutrition*. 2007; 27:241-61.
18. Peral MJ, García-Delgado M, Calonge ML, Durán JM, De La Horra MC, Wallimann T, et al. Human, rat and chicken small intestinal Na(+)-Cl(-)-creatine transporter: functional, molecular characterization and localization. *The Journal of Physiology*. 2002; 545(Pt 1):133-44.
19. Dai W, Vinnakota S, Qian X, Kunze DL, Sarkar HK. Molecular characterization of the human CRT-1 creatine transporter expressed in *Xenopus* oocytes. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1999; 361(1):75-84.
20. Casey A, Greenhaff PL. Does dietary creatine supplementation play a role in skeletal muscle metabolism and performance? *The American journal of clinical nutrition*. 2000; 72(2 Suppl):607s-17s.
21. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino acids*. 2011; 40(5):1271-96.
22. Bertin M, Pomponi SM, Kokuhuta C, Iwasaki N, Suzuki T, Ellington WR. Origin of the genes for the isoforms of creatine kinase. *Gene*. 2007; 392(1-2):273-82.
23. Hubley MJ, Rosanske RC, Moerland TS. Diffusion coefficients of ATP and creatine phosphate in isolated muscle: pulsed gradient ³¹P NMR of small biological samples. *NMR in biomedicine*. 1995; 8(2):72-8.
24. Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. *Biochemical Journal*. 1992; 281 (Pt 1):21-40.
25. The Phosphocreatine Circuit: Molecular and Cellular Physiology of Creatine Kinases, Sensitivity to Free Radicals, and Enhancement by Creatine Supplementation. In: *Molecular System Bioenergetics*.
26. Clark JF. Creatine and Phosphocreatine: A Review of Their Use in Exercise and Sport. *Journal of Athletic Training*. 1997; 32(1):45-51.
27. Bogdanis GC, Nevill ME, Boobis LH, Lakomy HK. Contribution of phosphocreatine and aerobic metabolism to energy supply during repeated sprint exercise. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 1996; 80(3):876-84.
28. Walter G, Vandenborne K, McCully KK, Leigh JS. Noninvasive measurement of phosphocreatine recovery kinetics in single human muscles. *The American journal of physiology*. 1997; 272(2 Pt 1):C525-34.
29. Kreider RB. Effects of creatine supplementation on performance and training adaptations. *Molecular and cellular biochemistry*. 2003; 244(1-2):89-94.
30. Hall M, Trojian TH. Creatine supplementation. *Current sports medicine reports*. 2013; 12(4):240-4.
31. Harris RC, Soderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clinical science* (London, England : 1979). 1992; 83(3):367-74.
32. Green AL, Hultman E, Macdonald IA, Sewell DA, Greenhaff PL. Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during

- creatine supplementation in humans. *The American journal of physiology*. 1996; 271(5 Pt 1):E821-6.
33. Kreider RB, Ferreira M, Wilson M, Grindstaff P, Plisk S, Reinardy J, et al. Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance. *Medicine and science in sports and exercise*. 1998; 30(1):73-82.
 34. D. BP, B. E, K. S, B. S, E. H. Creatine supplementation and dynamic high-intensity intermittent exercise. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 1993; 3(3):143-49.
 35. Mesa JL, Ruiz JR, Gonzalez-Gross MM, Gutierrez Sainz A, Castillo Garzon MJ. Oral creatine supplementation and skeletal muscle metabolism in physical exercise. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2002; 32(14):903-44.
 36. Demant TW, Rhodes EC. Effects of creatine supplementation on exercise performance. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 1999; 28(1):49-60.
 37. Pulido SM, Passaquin AC, Leijendekker WJ, Challet C, Wallimann T, Rüegg UT. Creatine supplementation improves intracellular Ca²⁺ handling and survival in mdx skeletal muscle cells. *FEBS Letters*. 1998; 439(3):357-62.
 38. Gallo M, MacLean I, Tyreman N, Martins KJ, Syrotaik D, Gordon T, et al. Adaptive responses to creatine loading and exercise in fast-twitch rat skeletal muscle. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2008; 294(4):R1319-28.
 39. Wang C-C, Yang M-T, Lu K-H, Chan K-H. The Effects of Creatine Supplementation on Explosive Performance and Optimal Individual Postactivation Potentiation Time. *Nutrients*. 2016; 8(3):143.
 40. Tupling AR. The sarcoplasmic reticulum in muscle fatigue and disease: role of the sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase. *Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquee*. 2004; 29(3):308-29.
 41. Volek JS, Duncan ND, Mazzetti SA, Staron RS, Putukian M, Gomez AL, et al. Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. *Medicine and science in sports and exercise*. 1999; 31(8):1147-56.
 42. Mujika I, Chatard JC, Lacoste L, Barale F, Geyssant A. Creatine supplementation does not improve sprint performance in competitive swimmers. *Medicine and science in sports and exercise*. 1996; 28(11):1435-41.
 43. Gilliam JD, Hohzorn C, Martin D, Trimble MH. Effect of oral creatine supplementation on isokinetic torque production. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000; 32(5):993-6.
 44. McKenna MJ, Morton J, Selig SE, Snow RJ. Creatine supplementation increases muscle total creatine but not maximal intermittent exercise performance. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1999; 87(6):2244-52.
 45. Misic M. The impact of creatine supplementation on anaerobic performance: A meta-analysis. 2000
 46. Branch JD. Effect of creatine supplementation on body composition and performance: a meta-analysis. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2003; 13(2):198-226.
 47. Lanhers C, Pereira B, Naughton G, Trousselard M, Lesage FX, Dutheil F. Creatine Supplementation and Lower Limb Strength Performance: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2015; 45(9):1285-94.
 48. Lanhers C, Pereira B, Naughton G, Trousselard M, Lesage FX, Dutheil F. Creatine Supplementation and Upper Limb Strength Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2017; 47(1):163-73.

49. Devries MC, Phillips SM. Creatine supplementation during resistance training in older adults-a meta-analysis. *Medicine and science in sports and exercise*. 2014; 46(6):1194-203.
50. Candow DG, Chilibeck PD, Forbes SC. Creatine supplementation and aging musculoskeletal health. *Endocrine*. 2014; 45(3):354-61.
51. Chilibeck PD, Kaviani M, Candow DG, Zello GA. Effect of creatine supplementation during resistance training on lean tissue mass and muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Open Access Journal of Sports Medicine*. 2017; 8:213-26.
52. Dvorak J, Graf-Baumann T, Peterson L, Junge A. Football, or soccer, as it is called in North America, is the most popular sport worldwide. *The American journal of sports medicine*. 2000; 28(5 Suppl):S1-2.
53. Eirale C, Gillogly S, Singh G, Chamari K. Injury and illness epidemiology in soccer – effects of global geographical differences – a call for standardized and consistent research studies. *Biology of Sport*. 2017; 34(3):249-54.
54. Yanez-Silva A, Buzzachera CF, Picarro IDC, Januario RSB, Ferreira LHB, McAnulty SR, et al. Effect of low dose, short-term creatine supplementation on muscle power output in elite youth soccer players. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2017; 14:5.
55. Cox G, Mujika I, Tumilty D, Burke L. Acute creatine supplementation and performance during a field test simulating match play in elite female soccer players. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2002; 12(1):33-46.
56. Larson-meyer DE, Hunter GR, Trowbridge CA, Turk JC, Ernest JM, Torman SL, et al. The effect of creatine supplementation on muscle strength and body composition during off-season training in female soccer players. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2000; 14(4):434-42.
57. Mujika I, Padilla S, Ibanez J, Izquierdo M, Gorostiaga E. Creatine supplementation and sprint performance in soccer players. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000; 32(2):518-25.
58. Ostojic SM. Creatine supplementation in young soccer players. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2004; 14(1):95-103.
59. Williams J, Abt G, Kilding AE. Effects of creatine monohydrate supplementation on simulated soccer performance. *International journal of sports physiology and performance*. 2014; 9(3):503-10.
60. Redondo DR, Dowling EA, Graham BL, Almada AL, Williams MH. The effect of oral creatine monohydrate supplementation on running velocity. *International journal of sport nutrition*. 1996; 6(3):213-21.
61. Aedma M, Timpmann S, Lätt E, Ööpik V. Short-term creatine supplementation has no impact on upper-body anaerobic power in trained wrestlers. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2015; 12:45.
62. Pluim BM, Ferrauti A, Broekhof F, Deutekom M, Gotzmann A, Kuipers H, et al. The effects of creatine supplementation on selected factors of tennis specific training. *British journal of sports medicine*. 2006; 40(6):507-11; discussion 11-2.
63. Thompson CH, Kemp GJ, Sanderson AL, Dixon RM, Styles P, Taylor DJ, et al. Effect of creatine on aerobic and anaerobic metabolism in skeletal muscle in swimmers. *British Journal of Sports Medicine*. 1996; 30(3):222-25.

64. Warber JP, Tharion WJ, Patton JF, Champagne CM, Mitotti P, Lieberman HR. The effect of creatine monohydrate supplementation on obstacle course and multiple bench press performance. *Journal of strength and conditioning research*. 2002; 16(4):500-8.
65. Rawson ES, Stec MJ, Frederickson SJ, Miles MP. Low-dose creatine supplementation enhances fatigue resistance in the absence of weight gain. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2011; 27(4):451-5.
66. Selsby JT, DiSilvestro RA, Devor ST. Mg²⁺-creatine chelate and a low-dose creatine supplementation regimen improve exercise performance. *Journal of strength and conditioning research*. 2004; 18(2):311-5.
67. Jerônimo DP, Germano MD, Baccin F, Fiorante LB, da Silva Neto LV, de Souza RA, et al. Caffeine Potentiates the Ergogenic Effects of Creatine. 2017
68. Vandenberghe K, Gillis N, Van Leemputte M, Van Hecke P, Vanstapel F, Hespel P. Caffeine counteracts the ergogenic action of muscle creatine loading. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1996; 80(2):452-7.
69. Hespel P, Op't Eijnde B, Van Leemputte M. Opposite actions of caffeine and creatine on muscle relaxation time in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2002; 92(2):513-8.
70. Volek JS, Kraemer WJ, Bush JA, Boetes M, Incledon T, Clark KL, et al. Creatine supplementation enhances muscular performance during high-intensity resistance exercise. *Journal of the American Dietetic Association*. 1997; 97(7):765-70.
71. Volek JS, Mazzetti SA, Farquhar WB, Barnes BR, Gomez AL, Kraemer WJ. Physiological responses to short-term exercise in the heat after creatine loading. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001; 33(7):1101-8.
72. Balsom PD, Ekblom B, Söerlund K, Sjödln B, Hultman E. Creatine supplementation and dynamic high-intensity intermittent exercise. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 1993; 3(3):143-49.
73. Farshidfar F, Pinder MA, Myrie SB. Creatine supplementation and skeletal muscle metabolism for building muscle mass- review of the potential mechanisms of action. *Current protein & peptide science*. 2017
74. Powers ME, Arnold BL, Weltman AL, Perrin DH, Mistry D, Kahler DM, et al. Creatine Supplementation Increases Total Body Water Without Altering Fluid Distribution. *Journal of Athletic Training*. 2003; 38(1):44-50.
75. Ziegenfuss TN, Lowery LM, Lemon PW. Acute fluid volume changes in men during three days of creatine supplementation. *J Exerc Physiol*. 1998; 1(3):1-9.
76. Kutz MR, Gunter MJ. Creatine monohydrate supplementation on body weight and percent body fat. *Journal of strength and conditioning research*. 2003; 17(4):817-21.
77. Deminice R, Rosa FT, Pfrimer K, Ferrioli E, Jordao AA, Freitas E. Creatine Supplementation Increases Total Body Water in Soccer Players: a Deuterium Oxide Dilution Study. *International journal of sports medicine*. 2016; 37(2):149-53.
78. Haussinger D, Lang F, Gerok W. Regulation of cell function by the cellular hydration state. *The American journal of physiology*. 1994; 267(3 Pt 1):E343-55.
79. Haussinger D. The role of cellular hydration in the regulation of cell function. *Biochemical Journal*. 1996; 313 (Pt 3):697-710.
80. Safdar A, Yardley NJ, Snow R, Melov S, Tarnopolsky MA. Global and targeted gene expression and protein content in skeletal muscle of young men following short-term creatine monohydrate supplementation. *Physiological genomics*. 2008; 32(2):219-28.

81. Kelly VG, Jenkins DG. Effect of Oral Creatine Supplementation on Near-Maximal Strength and Repeated Sets of High-Intensity Bench Press Exercise. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 1998; 12(2):109-15.
82. Burke DG, Candow DG, Chilibeck PD, MacNeil LG, Roy BD, Tarnopolsky MA, et al. Effect of creatine supplementation and resistance-exercise training on muscle insulin-like growth factor in young adults. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2008; 18(4):389-98.
83. Deldicque L, Louis M, Theisen D, Nielens H, Dehoux M, Thissen JP, et al. Increased IGF mRNA in human skeletal muscle after creatine supplementation. *Medicine and science in sports and exercise*. 2005; 37(5):731-6.
84. Zanou N, Gailly P. Skeletal muscle hypertrophy and regeneration: interplay between the myogenic regulatory factors (MRFs) and insulin-like growth factors (IGFs) pathways. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2013; 70(21):4117-30.
85. Dangott B, Schultz E, Mozdziak PE. Dietary creatine monohydrate supplementation increases satellite cell mitotic activity during compensatory hypertrophy. *International journal of sports medicine*. 2000; 21(1):13-6.
86. Vierck JL, Icenogle DL, Bucci L, Dodson MV. The effects of ergogenic compounds on myogenic satellite cells. *Medicine and science in sports and exercise*. 2003; 35(5):769-76.
87. Olsen S, Aagaard P, Kadi F, Tufekovic G, Verney J, Olesen JL, et al. Creatine supplementation augments the increase in satellite cell and myonuclei number in human skeletal muscle induced by strength training. *The Journal of physiology*. 2006; 573(Pt 2):525-34.
88. Hespel P, Op't Eijnde B, Van Leemputte M, Urso B, Greenhaff PL, Labarque V, et al. Oral creatine supplementation facilitates the rehabilitation of disuse atrophy and alters the expression of muscle myogenic factors in humans. *The Journal of physiology*. 2001; 536(Pt 2):625-33.
89. Willoughby DS, Rosene JM. Effects of oral creatine and resistance training on myogenic regulatory factor expression. *Medicine and science in sports and exercise*. 2003; 35(6):923-9.
90. Louis M, Van Beneden R, Dehoux M, Thissen JP, Francaux M. Creatine increases IGF-I and myogenic regulatory factor mRNA in C(2)C(12) cells. *FEBS letters*. 2004; 557(1-3):243-7.
91. Rios R, Carneiro I, Arce VM, Devesa J. Myostatin is an inhibitor of myogenic differentiation. *American journal of physiology Cell physiology*. 2002; 282(5):C993-9.
92. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2011; 2(3):143-51.
93. McCroskery S, Thomas M, Maxwell L, Sharma M, Kambadur R. Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal. *The Journal of cell biology*. 2003; 162(6):1135-47.
94. Young JF, Bertram HC, Theil PK, Petersen AG, Poulsen KA, Rasmussen M, et al. In vitro and in vivo studies of creatine monohydrate supplementation to Duroc and Landrace pigs. *Meat science*. 2007; 76(2):342-51.

95. Saremi A, Gharakhanloo R, Sharghi S, Gharaati MR, Larijani B, Omidfar K. Effects of oral creatine and resistance training on serum myostatin and GASP-1. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010; 317(1-2):25-30.
96. Willoughby DS, Rosene J. Effects of oral creatine and resistance training on myosin heavy chain expression. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001; 33(10):1674-81.
97. Deldicque L, Theisen D, Bertrand L, Hespel P, Hue L, Francaux M. Creatine enhances differentiation of myogenic C2C12 cells by activating both p38 and Akt/PKB pathways. *American journal of physiology Cell physiology*. 2007; 293(4):C1263-71.
98. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 2017; 168(6):960-76.
99. Wang X, Proud CG. The mTOR pathway in the control of protein synthesis. *Physiology (Bethesda, Md)*. 2006; 21:362-9.
100. Parise G, Mihic S, MacLennan D, Yarasheski KE, Tarnopolsky MA. Effects of acute creatine monohydrate supplementation on leucine kinetics and mixed-muscle protein synthesis. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2001; 91(3):1041-7.
101. Berneis K, Ninnis R, Haussinger D, Keller U. Effects of hyper- and hypoosmolality on whole body protein and glucose kinetics in humans. *The American journal of physiology*. 1999; 276(1 Pt 1):E188-95.
102. Häussinger D, Hallbrucker C, vom Dahl S, Lang F, Gerok W. Cell swelling inhibits proteolysis in perfused rat liver. *Biochemical Journal*. 1990; 272(1):239-42.
103. Arazi H, Rahmaninia F, Hosseini K, Asadi A. Effects of short term creatine supplementation and resistance exercises on resting hormonal and cardiovascular responses. *Science & Sports*. 2015; 30(2):105-09.
104. Dobgensi V, Santos M, Campbell B, Kreider R. Short-term creatine supplementation suppress the cortisol response to a high-intensity swim-sprint workout. *J Nutr Health Sci*. 2014; 1(2):204.
105. Volek JS, Boetes M, Bush JA, Putukian M, Sebastianelli WJ, Kraemer WJ. Response of Testosterone and Cortisol Concentrations to High-Intensity Resistance Exercise Following Creatine Supplementation. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 1997; 11(3):182-87.
106. Hajduch E, Litherland GJ, Hundal HS. Protein kinase B (PKB/Akt)--a key regulator of glucose transport? *FEBS letters*. 2001; 492(3):199-203.
107. Berwick DC, Dell GC, Welsh GI, Heesom KJ, Hers I, Fletcher LM, et al. Protein kinase B phosphorylation of PIKfyve regulates the trafficking of GLUT4 vesicles. *Journal of cell science*. 2004; 117(Pt 25):5985-93.
108. Wang Q, Somwar R, Bilan PJ, Liu Z, Jin J, Woodgett JR, et al. Protein kinase B/Akt participates in GLUT4 translocation by insulin in L6 myoblasts. *Molecular and cellular biology*. 1999; 19(6):4008-18.
109. Low SY, Rennie MJ, Taylor PM. Modulation of glycogen synthesis in rat skeletal muscle by changes in cell volume. *The Journal of Physiology*. 1996; 495(Pt 2):299-303.
110. Louis M, Poortmans JR, Francaux M, Hultman E, Berre J, Boisseau N, et al. Creatine supplementation has no effect on human muscle protein turnover at rest in the postabsorptive or fed states. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2003; 284(4):E764-70.
111. Louis M, Poortmans JR, Francaux M, Berre J, Boisseau N, Brassine E, et al. No effect of creatine supplementation on human myofibrillar and sarcoplasmic

- protein synthesis after resistance exercise. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2003; 285(5):E1089-94.
112. Young RE, Young JC. The effect of creatine supplementation on mass and performance of rat skeletal muscle. *Life sciences*. 2007; 81(9):710-6.
 113. McBride TA, Gregory MA. Effect of creatine supplementation during high resistance training on mass, strength, and fatigue resistance in rat skeletal muscle. *Journal of strength and conditioning research*. 2002; 16(3):335-42.
 114. SYROTUIK DG, BELL GJ, BURNHAM R, SIM LL, CALVERT RA, MACLEAN IM. Absolute and Relative Strength Performance Following Creatine Monohydrate Supplementation Combined With Periodized Resistance Training. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2000; 14(2):182-90.
 115. Nunes JP, Ribeiro AS, Schoenfeld BJ, Tomeleri CM, Avelar A, Trindade MC, et al. Creatine supplementation elicits greater muscle hypertrophy in upper than lower limbs and trunk in resistance-trained men. *Nutrition and health*. 2017; 23(4):223-29.
 116. Casey A, Constantin-Teodosiu D, Howell S, Hultman E, Greenhaff PL. Creatine ingestion favorably affects performance and muscle metabolism during maximal exercise in humans. *The American journal of physiology*. 1996; 271(1 Pt 1):E31-7.
 117. Sjogaard G. Capillary supply and cross-sectional area of slow and fast twitch muscle fibres in man. *Histochemistry*. 1982; 76(4):547-55.
 118. Syrotuik DG, Bell GJ. Acute creatine monohydrate supplementation: a descriptive physiological profile of responders vs. nonresponders. *Journal of strength and conditioning research*. 2004; 18(3):610-7.
 119. Greenhaff PL. The nutritional biochemistry of creatine. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 1997; 8(11):610-18.
 120. Stefani GP, Nunes RB, Dornelles AZ, Alves JP, Piva MO, Domenico MD, et al. Effects of creatine supplementation associated with resistance training on oxidative stress in different tissues of rats. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2014; 11(1):11.
 121. Lawler JM, Barnes WS, Wu G, Song W, Demaree S. Direct antioxidant properties of creatine. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002; 290(1):47-52.
 122. Rahimi R. Creatine supplementation decreases oxidative DNA damage and lipid peroxidation induced by a single bout of resistance exercise. *Journal of strength and conditioning research*. 2011; 25(12):3448-55.
 123. Cooke MB, Rybalka E, Williams AD, Cribb PJ, Hayes A. Creatine supplementation enhances muscle force recovery after eccentrically-induced muscle damage in healthy individuals. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2009; 6:13-13.
 124. Santos RV, Bassit RA, Caperuto EC, Costa Rosa LF. The effect of creatine supplementation upon inflammatory and muscle soreness markers after a 30km race. *Life sciences*. 2004; 75(16):1917-24.
 125. Deminice R, Rosa FT, Franco GS, Jordao AA, de Freitas EC. Effects of creatine supplementation on oxidative stress and inflammatory markers after repeated-sprint exercise in humans. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2013; 29(9):1127-32.

126. Volek JS, Ratamess NA, Rubin MR, Gomez AL, French DN, McGuigan MM, et al. The effects of creatine supplementation on muscular performance and body composition responses to short-term resistance training overreaching. *European journal of applied physiology*. 2004; 91(5-6):628-37.
127. Bassit RA, Curi R, Costa Rosa LF. Creatine supplementation reduces plasma levels of pro-inflammatory cytokines and PGE2 after a half-ironman competition. *Amino Acids*. 2008; 35(2):425-31.
128. de Salles Painelli V, Alves VT, Ugrinowitsch C, Benatti FB, Artioli GG, Lancha AH, Jr., et al. Creatine supplementation prevents acute strength loss induced by concurrent exercise. *European journal of applied physiology*. 2014; 114(8):1749-55.
129. Sakkas GK, Schambelan M, Mulligan K. Can the use of creatine supplementation attenuate muscle loss in cachexia and wasting? Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2009; 12(6):623-27.
130. Menezes LG, Sobreira C, Neder L, Rodrigues-Junior AL, Martinez JA. Creatine supplementation attenuates corticosteroid-induced muscle wasting and impairment of exercise performance in rats. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2007; 102(2):698-703.
131. Kley RA, Tarnopolsky MA, Vorgerd M. Creatine for treating muscle disorders. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(6):Cd004760.
132. Tarnopolsky MA, Mahoney DJ, Vajsar J, Rodriguez C, Doherty TJ, Roy BD, et al. Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2004; 62(10):1771-7.
133. Padilha CS, Cella PS, Salles LR, Deminice R. Oral creatine supplementation attenuates muscle loss caused by limb immobilization: a systematic review. *Fisioterapia em Movimento*. 2017; 30:831-38.
134. Sullivan PG, Geiger JD, Mattson MP, Scheff SW. Dietary supplement creatine protects against traumatic brain injury. *Annals of neurology*. 2000; 48(5):723-9.
135. Hausmann ON, Fouad K, Wallimann T, Schwab ME. Protective effects of oral creatine supplementation on spinal cord injury in rats. *Spinal cord*. 2002; 40(9):449-56.
136. Prass K, Royl G, Lindauer U, Freyer D, Megow D, Dirnagl U, et al. Improved reperfusion and neuroprotection by creatine in a mouse model of stroke. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2007; 27(3):452-9.
137. Adcock KH, Nedelcu J, Loenneker T, Martin E, Wallimann T, Wagner BP. Neuroprotection of creatine supplementation in neonatal rats with transient cerebral hypoxia-ischemia. *Developmental neuroscience*. 2002; 24(5):382-8.
138. Zhu S, Li M, Figueroa BE, Liu A, Stavrovskaya IG, Pasinelli P, et al. Prophylactic creatine administration mediates neuroprotection in cerebral ischemia in mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2004; 24(26):5909-12.
139. Rabchevsky AG, Sullivan PG, Fugaccia I, Scheff SW. Creatine diet supplement for spinal cord injury: influences on functional recovery and tissue sparing in rats. *Journal of neurotrauma*. 2003; 20(7):659-69.
140. Freire Royes LF, Cassol G. The Effects of Creatine Supplementation and Physical Exercise on Traumatic Brain Injury. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2016; 16(1):29-39.

141. Balestrino M, Sarocchi M, Adriano E, Spallarossa P. Potential of creatine or phosphocreatine supplementation in cerebrovascular disease and in ischemic heart disease. *Amino Acids*. 2016; 48(8):1955-67.
142. Sale C, Harris RC, Florance J, Kumps A, Sanvura R, Poortmans JR. Urinary creatine and methylamine excretion following 4 x 5 g x day⁽⁻¹⁾ or 20 x 1 g x day⁽⁻¹⁾ of creatine monohydrate for 5 days. *Journal of sports sciences*. 2009; 27(7):759-66.
143. Vandenberghe K, Goris M, Van Hecke P, Van Leemputte M, Vangerven L, Hespel P. Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1997; 83(6):2055-63.
144. Candow DG, Chilibeck PD, Burke DG, Mueller KD, Lewis JD. Effect of different frequencies of creatine supplementation on muscle size and strength in young adults. *Journal of strength and conditioning research*. 2011; 25(7):1831-8.
145. Antonio J, Ciccone V. The effects of pre versus post workout supplementation of creatine monohydrate on body composition and strength. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2013; 10:36.
146. Candow DG, Vogt E, Johannsmeyer S, Forbes SC, Farthing JP. Strategic creatine supplementation and resistance training in healthy older adults. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2015; 40(7):689-94.
147. Steenge GR, Simpson EJ, Greenhaff PL. Protein- and carbohydrate-induced augmentation of whole body creatine retention in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2000; 89(3):1165-71.
148. Greenwood M, Kreider R, Earnest C, Rasmussen C, Almada A. Differences in creatine retention among three nutritional formulations of oral creatine supplements. *Journal of exercise physiology online*. 2003; 6(2)
149. Snow RJ, Murphy RM. Creatine and the creatine transporter: a review. *Molecular and cellular biochemistry*. 2001; 224(1-2):169-81.
150. Clausen T. Clinical and therapeutic significance of the Na⁺,K⁺ pump*. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1998; 95(1):3-17.
151. Sewell DA, Robinson TM, Greenhaff PL. Creatine supplementation does not affect human skeletal muscle glycogen content in the absence of prior exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2008; 104(2):508-12.
152. Roberts PA, Fox J, Peirce N, Jones SW, Casey A, Greenhaff PL. Creatine ingestion augments dietary carbohydrate mediated muscle glycogen supercompensation during the initial 24 h of recovery following prolonged exhaustive exercise in humans. *Amino Acids*. 2016; 48:1831-42.
153. Robinson TM, Sewell DA, Hultman E, Greenhaff PL. Role of submaximal exercise in promoting creatine and glycogen accumulation in human skeletal muscle. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1999; 87(2):598-604.
154. Khanna S, Roy S, Packer L, Sen CK. Cytokine-induced glucose uptake in skeletal muscle: redox regulation and the role of alpha-lipoic acid. *The American journal of physiology*. 1999; 276(5 Pt 2):R1327-33.
155. Burke DG, Chilibeck PD, Parise G, Tarnopolsky MA, Candow DG. Effect of alpha-lipoic acid combined with creatine monohydrate on human skeletal muscle creatine and phosphagen concentration. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2003; 13(3):294-302.

156. Bates SH, Jones RB, Bailey CJ. Insulin-like effect of pinitol. *British Journal of Pharmacology*. 2000; 130(8):1944-48.
157. Greenwood M, Kreider R, Rasmussen C, Almada A, Earnest C. D- Pinitol augments whole body creatine retention in man. *Journal of Exercise Physiology Online*. 2001; 4(4)
158. Kerksick CM, Wilborn CD, Campbell WI, Harvey TM, Marcello BM, Roberts MD, et al. The effects of creatine monohydrate supplementation with and without D-pinitol on resistance training adaptations. *Journal of strength and conditioning research*. 2009; 23(9):2673-82.
159. Jäger R, Purpura M, Shao A, Inoue T, Kreider RB. Analysis of the efficacy, safety, and regulatory status of novel forms of creatine. *Amino Acids*. 2011; 40(5):1369-83.
160. Andres S, Ziegenhagen R, Trefflich I, Pevny S, Schultrich K, Braun H, et al. Creatine and creatine forms intended for sports nutrition. *Molecular nutrition & food research*. 2017; 61(6)
161. Buford TW, Kreider RB, Stout JR, Greenwood M, Campbell B, Spano M, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2007; 4:6-6.
162. Kreider RB, Melton C, Rasmussen CJ, Greenwood M, Lancaster S, Cantler EC, et al. Long-term creatine supplementation does not significantly affect clinical markers of health in athletes. *Molecular and cellular biochemistry*. 2003; 244(1-2):95-104.
163. Kreider RB, Wilborn CD, Taylor L, Campbell B, Almada AL, Collins R, et al. ISSN exercise & sport nutrition review: research & recommendations. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2010; 7:7-7.
164. Thomas DT, Erdman KA, Burke LM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and Athletic Performance. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2016; 116(3):501-28.
165. Greenwood M, Kreider RB, Greenwood L, Byars A. Cramping and Injury Incidence in Collegiate Football Players Are Reduced by Creatine Supplementation. *Journal of Athletic Training*. 2003; 38(3):216-19.
166. Dalbo VJ, Roberts MD, Stout JR, Kerksick CM. Putting to rest the myth of creatine supplementation leading to muscle cramps and dehydration. *British journal of sports medicine*. 2008; 42(7):567-73.
167. Schroder H, Terrados N, Tramullas A. Risk assessment of the potential side effects of long-term creatine supplementation in team sport athletes. *European journal of nutrition*. 2005; 44(4):255-61.
168. Poortmans JR, Francaux M. Adverse effects of creatine supplementation: fact or fiction? *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2000; 30(3):155-70.
169. Food PoFAaNSAt. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission related to creatine monohydrate for use in foods for particular nutritional uses. *The EFSA Journal: EFSA - European Food Safety Authority*; 2004. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/36>.
170. Butts J, Jacobs B, Silvis M. Creatine Use in Sports. *Sports health*. 2018; 10(1):31-34.
171. Kim HJ, Kim CK, Carpentier A, Poortmans JR. Studies on the safety of creatine supplementation. *Amino Acids*. 2011; 40(5):1409-18.

172. Creatine Monohydrate. Health Canada; 2011. Disponível em: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/nd-bdipsn/atReg.do?atid=creatine.mono>.
173. Jager R, Purpura M, Shao A, Inoue T, Kreider RB. Analysis of the efficacy, safety, and regulatory status of novel forms of creatine. *Amino Acids*. 2011; 40(5):1369-83.
174. Moret S, Prevarin A, Tubaro F. Levels of creatine, organic contaminants and heavy metals in creatine dietary supplements. *Food Chemistry*. 2011; 126(3):1232-38.
175. Panel on Dietetic Products NaA. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to creatine and increase in physical performance during short-term, high intensity, repeated exercise bouts (ID 739, 1520, 1521, 1522, 1523, 1525, 1526, 1531, 1532, 1533, 1534, 1922, 1923, 1924), increase in endurance capacity (ID 1527, 1535), and increase in endurance performance (ID 1521, 1963) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011: EFSA - European Food Safety Authority; 2011. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2303>
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2011.2303>.
176. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies. Creatine in combination with resistance training and improvement in muscle strength: evaluation of a health claim pursuant to Article 13 (5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2016; 14(2):4400.
177. Mihic S, MacDonald JR, McKenzie S, Tarnopolsky MA. Acute creatine loading increases fat-free mass, but does not affect blood pressure, plasma creatinine, or CK activity in men and women. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000; 32(2):291-6.
178. Ellery SJ, Walker DW, Dickinson H. Creatine for women: a review of the relationship between creatine and the reproductive cycle and female-specific benefits of creatine therapy. *Amino Acids*. 2016; 48(8):1807-17.
179. Smith AE, Fukuda DH, Ryan ED, Kendall KL, Cramer JT, Stout J. Ergolytic/ergogenic effects of creatine on aerobic power. *International journal of sports medicine*. 2011; 32(12):975-81.

